

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 5 月 11 日現在

機関番号：11501

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2021

課題番号：17K16888

研究課題名(和文) 成長因子を用いた低侵襲で効果の高い顔面神経麻痺救済治療の開発

研究課題名(英文) The salvage treatment for facial nerve palsy using the growth factor

研究代表者

古川 孝俊 (Furukawa, Takatoshi)

山形大学・医学部・非常勤講師

研究者番号：80466630

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：2015年8月より高度顔面神経麻痺例にbFGFを使用した内視鏡下再生術を新たに開始した。日本顔面神経学会パネルディスカッション(2018)、日本顔面神経学会シンポジウム(2019)、3rd world congress on endoscopic ear surgery(2019)で報告した。現在約50例にまで症例数が増え、Bell麻痺高度麻痺例への改善が確かめられ、2022年4月の国際顔面神経学会シンポジウムのシンポジウムで成果を報告した。基礎実験ではIGF-1の投与により、顔面神経麻痺モデルに対する治癒率が有意に改善したことを発見し、論文報告した(J Physiol Sci, 2020)。

研究成果の学術的意義や社会的意義

顔面神経麻痺が高度に進行すると保存的治療の治癒率が低くなり、麻痺後遺症に苦しむ患者の数が少ない現状にある。高度顔面神経麻痺例にbFGFを使用した内視鏡下再生術を新たに開発し、その有効性を確認した。また、基礎実験では、IGF-1の顔面神経麻痺モデルに対する有効性を確認できた。これらの成果から、治療成績が頭打ちとなっている顔面神経麻痺治療の現状に対し、breakthroughとなる再生治療が提案できるものと期待され、その臨床的・社会的意義は大きいと思われる。

研究成果の概要(英文)：From August 2015, we started a new endoscopic regenerative procedure using bFGF in cases of severe facial nerve palsy. The results were reported at the Japanese Facial Nerve Society Panel Discussion (2018), the Japanese Facial Nerve Society Symposium (2019), and the 3rd world congress on endoscopic ear surgery (2019). The number of cases has now increased to about 50, and improvement to patients of severe Bell's palsy was confirmed, and the results were reported at the symposium of the International Facial Symposium in April 2022.

In basic experiments, we found that administration of IGF-1 significantly improved the healing rate for a model of facial nerve paralysis and reported the results in a paper (J Physiol Sci, 2020).

研究分野：耳科学

キーワード：顔面神経麻痺 内視鏡手術 内視鏡下耳科手術 神経栄養因子

1. 研究開始当初の背景

高度麻痺例では治癒率が低い

ウイルス性の顔面神経完全麻痺の患者に対し、Stennertらはステロイド大量投与と低分子デキストランの併用投与を行い、高い治癒率を報告した（Am J otol. 2001）。これに基づき、ウイルス性顔面神経麻痺の完全麻痺例に対し、ステロイド大量療法で治療を行うことが日本顔面神経学会作成のガイドラインにおいて推奨され（Grade B：行うよう勧められる）、当科においても積極的に行ってきた。しかしながらステロイド大量療法にも限界があり、麻痺が高度に進行し、Electroneurography(ENoG)値が5%以下になるとステロイド大量療法においても治癒率が40%に止まり（図1）ENoG値0%は治癒率が10%程度であった（図2）結果を我々は報告した（FNR Jpn. 2014）。

さらに抗ウイルス薬の効果についても有効性が定まっていない現状にある。

（日本顔面神経学会作成のガイドラインで Grade C1：行うよう考慮してもよいが、十分な科学的根拠はない）。

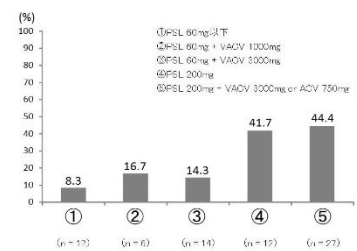


図1 0% < ENoG < 5%症例の治癒

顔面神経減荷術の現状

また、このような重症例に対して顔面神経減荷術が行われているが、この術式による改善度は有意でなく、また経中頭蓋窩法による減荷術の侵襲も大きいいため実施される機会が少ない。日本顔面神経学会作成のガイドラインでは Grade C1 と明記され、また米国の AAO-HNSF ガイドラインでは、No recommendation と明記されている。実際に米国の顔面神経減荷術に関する現状調査では、現在米国では減荷術の侵襲性がベネフィットを上回る理由から減荷術がほとんど施行されていない（Laryngoscope, 2011）（図3）。

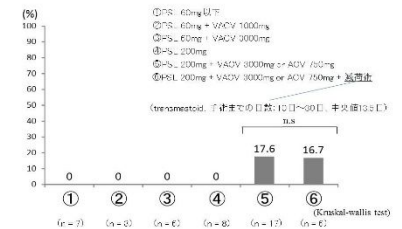
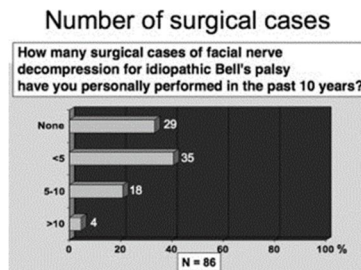


図2 ENoG0%症例の治癒率

図3
米国における顔面神経減荷術の現状



Reasons Given for <5 Cases	No. (N = 64)	%
Few candidates meet criteria	23	36
Present outside of time window	12	19
Patients opt against	10	16
Do not believe surgery effective	9	14

顔面神経高度麻痺の現状はこのように決して良好なものではなく、麻痺後遺症に苦しむ患者の数が少なくない。そのため、低侵襲で効果の高い救済治療の開発が急務である。

再生医学の基礎研究の現状

顔面神経障害に対する神経再生の基礎的研究に基づく報告は少なく、bFGF 以外に GDNF 発現 neural stem cells (Acta Oto-Laryngologica. 2009)や、hepatocyte growth factor 発現 HSV ベクター(Gene Therapy. 2011)が動物モデルにおいて再生を促進したという様な報告が散見されるのみである。

2. 研究の目的

本研究では成長因子による再生医療の有用性について、動物モデルを用いて神経栄養因子の bFGF や、神経細胞成長因子である Insulin-like growth factor 1 の効果を検討することを目的とする。さらに現在行っている低侵襲な内視鏡を用いた経外耳道的アプローチによる神経再生術(倫理委員会承認済)の比較検討を行い、低侵襲で効果の高い救済治療の開発を行うことも目的とする。

3. 研究の方法

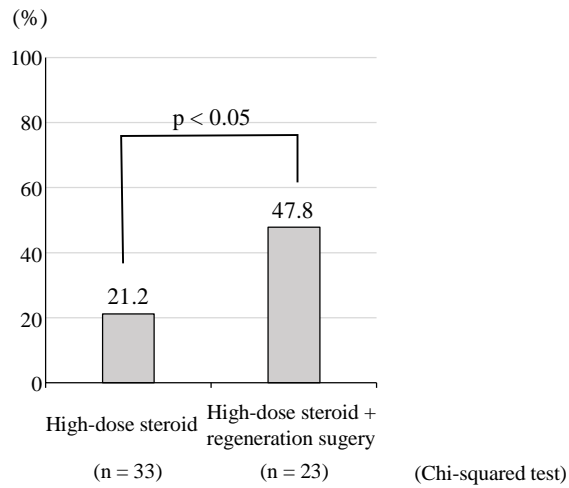
実臨床では、麻痺が高度に進行し、Electroneurography 値が 5%以下になった症例に内視鏡の低侵襲アプローチによる再生術(bFGF を用いた再生術)を行い(倫理委員会承認済、同意が得られた症例のみに行う)その治療成績を検討する。基礎実験では、顔面神経障害動物モデル(絞扼モデル)を使い、bFGF や IGF-1 等の神経栄養因子の効果を形態学的・生理学的・分子生物学的に比較検討する。

4. 研究成果

我々の施設では耳科手術を内視鏡下に低侵襲・安全確実にを行うことを世界に先駆けて行っている。内視鏡下耳科手術は通常の顕微鏡下耳科手術に比べて術後疼痛が少なく低侵襲であることを報告している(Kakehata et al. Otol Neurol. 2018)。それを応用して、2015年8月より高度顔面神経麻痺例に bFGF を使用した内視鏡下再生術を新たに開発して開始している(倫理委員会承認済)。手術時間が短く、骨削開を要さず、術後疼痛が少ないことが既に明らかになっている。その成果をいくつかの学会で報告してきた(日本顔面神経学会パネルディスカッション(2018)、日本顔面神経学会シンポジウム(2019)、3rd world congress on endoscopic ear surgery (2019))が、現在約 50 例にまで症例数が増え、特に、Bell 麻痺高度麻痺例への改善が確かめられ、独自性と創造性に優れた手術として 2022 年 4 月の国際顔面シンポジウムのシンポジウムで成果を報告した。

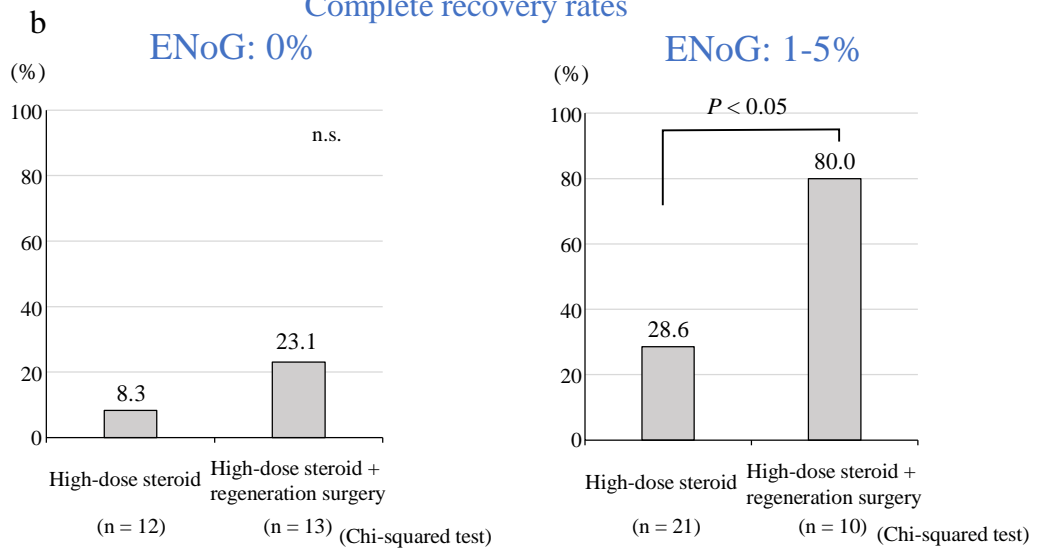
RESULTS 1

Complete recovery rates ENoG: 0–5%



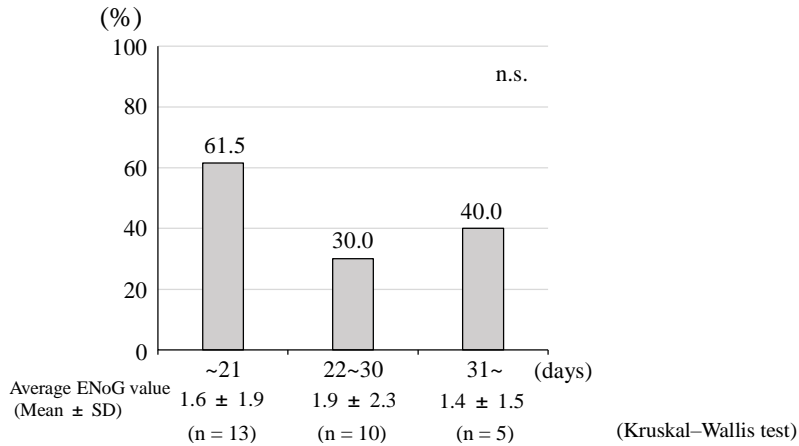
RESULTS 2

Complete recovery rates



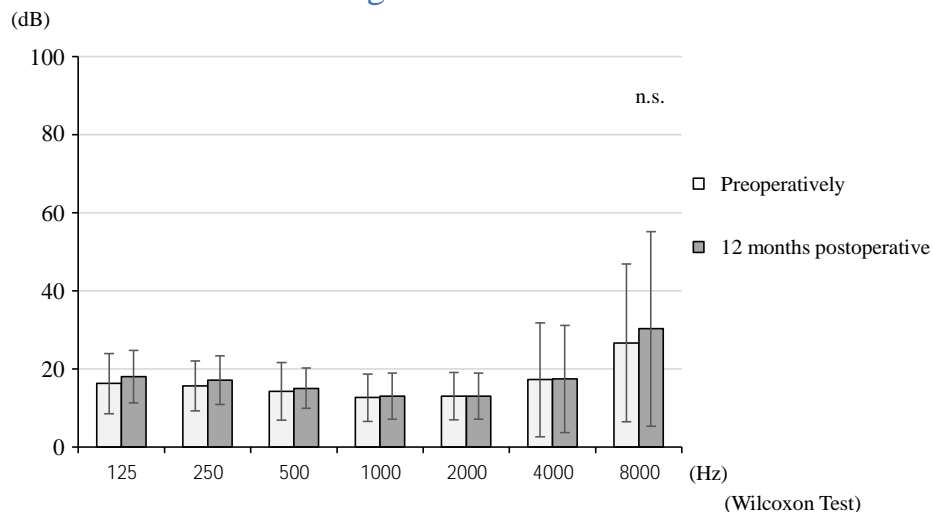
RESULTS 3

Relationship between percentage of patients who achieved complete recovery versus days from onset to surgery



RESULTS 4

Hearing results



これらの成果から、治療成績が頭打ちとなっている顔面神経麻痺治療の現状に対し、breakthrough となる再生治療が提案できるものと期待され、その臨床的・社会的意義は大きいと思われる。

その内容は論文投稿中であるが、まだ採択されておらず、採択にむけた取り組みを継続予定である。

また、基礎実験面では、bFGF の良好な神経回復がまだ証明できておらず、他の再生因子の方が有用である可能性も示唆されており、bFGF 以外の再生因子の今後の臨床応用へ向けた取り組みも検討しないといけないと考えていた。そして基礎実験で、IGF-1 の投与により、コントロール群と比べて顔面神経麻痺モデルに対する治癒率が有意に改善したことを発見し、論文報告した (J Physiol Sci, 2020)。bFGF よりもさらに有効性の高い再生因子である可能性が高いと考え、今後の臨床応用を検討中である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 古川孝俊, 伊藤 吏, 阿部靖弘, 後藤崇成, 杉山元康, 欠畑誠治	4. 巻 40
2. 論文標題 鼓索神経の謎に迫る「鼓索神経の術中所見」	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Facial N Res Jpn	6. 最初と最後の頁 47-50
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Motoyasu Sugiyama, Tsukasa Ito, Takatoshi Furukawa, Atsushi Hirayama, Seiji Kakehata	4. 巻 70
2. 論文標題 The effect of insulin-like growth factor 1 on the recovery of facial nerve function in a guinea pig model of facial palsy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Physiol Sci	6. 最初と最後の頁 70
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12576-020-00755-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Furukawa T, Fabbris C, Ito T, Hiraka T, Goto T, Kubota T, Matsui M, Ohe R, Kanoto M, Kakehata S	4. 巻 -
2. 論文標題 Facial nerve and chorda tympani schwannomas: case series, and advantages of using non-rigid registration of post-enhanced 3D-T1 Turbo Field Echo and CT images (TURFECT) in their diagnosis and surgical treatment	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Auris Nasus Larynx	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.anl.2019.12.006.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 古川孝俊, 伊藤 吏, 阿部靖弘, 後藤崇成, 杉山元康, 欠畑誠治	4. 巻 39
2. 論文標題 内視鏡下耳科手術で確認した鼓膜輪と鼓索神経との位置関係の検討	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Facial N Res Jpn	6. 最初と最後の頁 128-130
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kakehata S, Furukawa T	4. 巻 39
2. 論文標題 Comparison of Postoperative Pain in Patients Following Transcanal Endoscopic Versus Microscopic Ear Surgery	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Otol Neurotol	6. 最初と最後の頁 847-853
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MAO.0000000000001864	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 米澤裕美, 古川孝俊	4. 巻 38
2. 論文標題 当院における末梢性顔面神経麻痺後遺症に対するリハビリテーションの現状	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Facial N Res Jpn	6. 最初と最後の頁 128-130
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Furukawa T, Abe Y, Ito T, Kubota T, Hull M, Goto T, Sugiyama M, Kakehata S	4. 巻 in press
2. 論文標題 Benefits of High-Dose Corticosteroid and Antiviral Agent Combination Therapy in the Treatment of House-Brackman Grade VI Ramsay Hunt Syndrome	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Otol Neurotol	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計10件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 古川孝俊, 伊藤吏, 阿部靖弘, 後藤崇成, 杉山元康, 欠畑誠治
2. 発表標題 鼓索神経の謎に迫る「鼓索神経の術中所見」
3. 学会等名 第43回日本顔面神経学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 古川孝俊、伊藤 吏、窪田俊憲、松井祐興、後藤崇成、新川智佳子、欠畑誠治
2. 発表標題 当科耳科手術症例の鼓膜張筋ヒダに関する検討
3. 学会等名 第121回日本耳鼻咽喉科学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 古川孝俊
2. 発表標題 ステロイド大量療法のエビデンス構築に向けた取り組みと内視鏡を用いた新規技術による取り組み.
3. 学会等名 第30回日本耳科学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 古川孝俊、伊藤吏、阿部靖弘、後藤崇成、杉山元康、欠畑誠治
2. 発表標題 Bell麻痺・Hunt症候群に対する内視鏡下顔面神経再生術の治療成績
3. 学会等名 第42回日本顔面神経学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 古川孝俊、伊藤吏、阿部靖弘、窪田俊憲、松井祐興、後藤崇成、欠畑誠治
2. 発表標題 ウイルス性顔面神経完全麻痺に対するbFGFを用いた低侵襲治療
3. 学会等名 第36回山形形態機能研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 古川孝俊, 伊藤史, 阿部靖弘, 後藤崇成, 杉山元康, 稲村博雄, 欠畑誠治
2. 発表標題 Bell麻痺・Hunt症候群に対する内視鏡下顔面神経再生術
3. 学会等名 第41回日本顔面神経学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 古川孝俊
2. 発表標題 山形大学における顔面神経麻痺診療の取り組み
3. 学会等名 第158回日耳鼻山形県地方部会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Furukawa T, Ito T, Kubota T, Futai K, Kubota T, Matsui H, Kakehata S
2. 発表標題 Transcanal Endoscopic Myringoplasty for Subtotal Perforation or Curved EAC
3. 学会等名 VII International Workshop on Endoscopic Ear Surgery (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 古川孝俊
2. 発表標題 顔面神経麻痺の病態・診断・治療
3. 学会等名 第44回日本顔面神経学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Furukawa T, Abe Y, Goto T, Sugiyama M, Amano A, Amano S, Godo S, Inamura H, Kakehata S
2. 発表標題 Use of Basic Fibroblast Growth Factor to Treat Intractable Bell ' s Palsy via Transcanal Endoscopic Ear Surgery
3. 学会等名 14th international facial nerve symposium (国際学会)
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計2件

産業財産権の名称 顔面神経麻痺治療用組成物	発明者 欠畑 誠治	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2019-77660	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 顔面神経麻痺治療用組成物	発明者 欠畑誠治、伊藤吏、 古川孝俊、杉山元 康、後藤崇成	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2019-060512	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------